

COMPOSITIONS AND METHODS FOR THE TREATMENT OF GASTROINTESTINAL DISORDERS

Publication number: JP2001509791 (T)

Publication date: 2001-07-24

Inventor(s):

Applicant(s):

Classification:


- international: A61K31/4439; A61K31/715; A61K31/734; A61K33/06;
A61K33/08; A61K33/10; A61K45/06; A61K9/00; A61P1/04;
A61K31/4427; A61K31/715; A61K31/734; A61K33/06;
A61K45/00; A61K9/00; A61P1/00; (IPC1-7): A61K31/4439;
A61K31/734; A61K33/08; A61K33/10; A61K45/06; A61P1/04

- European: A61K9/00M18F; A61K31/715; A61K33/06; A61K33/10

Application number: JPT19980524726T 19971119

Priority number(s): US19960753661 19961127; WO1997US21152 19971119

Also published as:

 WO9823272 (A1)
AU5446798 (A)

Abstract not available for JP 2001509791 (T)

Abstract of corresponding document: **WO 9823272 (A1)**

The present invention relates to methods and compositions for treating one or more gastrointestinal disorders comprising a therapeutically effective amount of a proton pump inhibitor and a therapeutically effective amount of an antacid rafting agent.

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2001-509791

(P2001-509791A)

(43) 公表日 平成13年7月24日 (2001.7.24)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	ページコード* (参考)
A 6 1 K 45/06		A 6 1 K 45/06	
31/4439		31/4439	
31/734		31/734	
33/08		33/08	
33/10		33/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 19 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願平10-524726	(71) 出願人	ザ、プロクター、エンド、ギャンブル、カンパニー
(86) (22) 出願日	平成9年11月19日 (1997. 11. 19)		アメリカ合衆国オハイオ州、シンシナチ、
(85) 翻訳文提出日	平成11年5月27日 (1999. 5. 27)		ワン、プロクター、エンド、ギャンブル、
(86) 国際出願番号	P C T / U S 9 7 / 2 1 1 5 2		ブラザ
(87) 国際公開番号	W O 9 8 / 2 3 2 7 2	(72) 発明者	ミトラ、セクハール
(87) 国際公開日	平成10年6月4日 (1998. 6. 4)		アメリカ合衆国オハイオ州、シンシナチ、
(31) 優先権主張番号	0 8 / 7 5 3 , 6 6 1		ディマー、ロード 7305
(32) 優先日	平成8年11月27日 (1996. 11. 27)	(74) 代理人	弁理士 曾我 道照 (外6名)
(33) 優先権主張国	米国 (U S)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 胃腸障害の治療用組成物及び方法

(57) 【要約】

本発明は、1以上の胃腸障害を治療するための方法及び組成物に関し、これは治療的に有効な量のプロトンポンプ抑制剤及び治療的に有効な量の制酸ラフティング剤を含む。

【特許請求の範囲】

1. 1以上の胃腸障害の治療組成物であって：
 - a) 治療的に有効な量のプロトンポンプ抑制剤；及び
 - b) 治療的に有効な量の制酸ラフティング剤、
を含む当該組成物。
2. 請求の範囲第1項に記載の組成物であって、前記プロトンポンプ抑制剤が、オメプラゾール、ランソパラゾール、パントプラゾール及びパリプラゾールからなる群より選択されたものである当該組成物。
3. 請求の範囲第1項又は第2項に記載の組成物であって、前記制酸ラフティング剤が、アルミニウムヒドロキシド、マグネシウムカーボネート及びアルギン酸を含む当該組成物。
4. 請求の範囲第1項乃至第3項のいずれか1項に記載の組成物であって、更に医薬的に許容可能なキャリアを含む当該組成物。
5. 請求の範囲第1項乃至第4項のいずれか1項に記載の組成物であって、前記1以上の胃腸障害が、胃不調及び痛みを伴う又は伴わない胸焼け、消化不良、食道炎、びらん性食道炎、夜行性胸焼け、慢性活性胃炎、萎縮性胃炎、食道逆流疾患、並びにこれらの混合からなる群より選択されるものである当該組成物。
6. 請求の範囲第1項乃至第5項のいずれか1項に記載の組成物であって、前記プロトンポンプ抑制剤及び制酸ラフティング剤が56日まで投与される当該組成物。
7. 1以上の胃腸障害を有するヒト又は低級動物患者の治療のための組成物の製品のための請求の範囲第1項乃至第6項のいずれか1項に記載の組成物の使用であって、治療的に有効な量のプロトンポンプ抑制剤を56日まで、及び治療的に有効な量の制酸ラフティング剤を56日まで、前記患者に投与することを含む当該使用。
8. 請求の範囲第1項乃至第7項のいずれか1項に記載の組成物の使用であって、前記プロトンポンプ抑制剤及び制酸剤が28日まで投与される当該使用

。

【発明の詳細な説明】

胃腸障害の治療用組成物及び方法

発明の背景

上部腹痛及び他の胃腸障害はありふれたものであり、非常に多くの人々にとって慢性的な問題である。医者から診察され、診断された患者の多くは、胃炎、食道逆流、消化性若しくは他の潰瘍、又は非潰瘍性消化不良のような障害を持っていることを示すことができる。他の障害、例えば胸焼け、消化障害、鼓腸、充満(fullness)並びに、このような障害に関連した痛み及び／又は悪心もまたありふれたものである。この多くのタイプの胃腸障害を引き起こすことができる及び／又は悪くすることができる因子は、多様に変化し、これには食事、ストレス、種々の薬剤治療、環境因子及び更には微生物性因子、例えばヘココバクター・ピロリ(*Helicobacter pylori*)が含まれる。

種々の方法及び薬剤が胃腸障害を治療し及び／又は根絶するために用いられてきた。これらには、特殊な食事、所定食物の摂取省略、運動、瞑想、種々の医薬薬剤、例えば、制酸剤、H₂アンタゴニスト(拮抗剤)、及び抗微生物剤の投与が含まれる。これに加えて、プロトンポンプ抑制剤と呼ばれる新しいクラスの医薬薬剤も、胃腸障害を治療するために開発されている。プロトンポンプ抑制剤を記述している文献には、以下のものが含まれる：Krassoらの1980年1月8日発行の米国特許第4,182,766号；Berntssonらの1977年8月30日発行の米国特許第4,045,563号；Lindbergらの1995年7月4日発行の米国特許第5,430,042号；これらの全てを援用して本文の一部とする。しかしながら、胃腸障害の有病率及び発生数、このような障害に患う多くの患者を治療する困難性及び、抗生物質含有レジメンによる耐性能力から、簡便で、患者との折り合いがよく、彼らの不快感からの個人的な緩和を提供する安全で有効な治療に対する要求が存在し続けている。

1以上の胃腸障害の治療方法のために、組成物及び方法が本発明により見出され、これには、プロトンポンプ抑制剤及び制酸ラフティング(rafting)剤の投与

が含まれる。このような組成物及び方法は、投与に容易であり、種々の胃腸障害を処置し、これらからの緩和を提供するの安全で有効な療法を提供する。

発明の要約

本発明は、1以上の胃腸障害を治療するための組成物に関し、これは、治療的に有効な量のプロトンポンプ抑制剤；及び治療的に有効な量の制酸ラフティング剤を含む。

本発明はまた、1以上の胃腸障害を有するヒト又は低級動物患者の治療方法に関し、これは、治療的に有効な量のプロトンポンプ抑制剤；及び治療的に有効な量の制酸ラフティング剤を患者に投与することを含む。

発明の詳細な記載

本発明は、1以上の胃腸障害を治療するための組成物及び方法に関し、これはプロトンポンプ抑制剤及び制酸ラフティング剤を含む。本組成物は、また医薬的に許容可能なキャリアも含むことができる。

用語「治療的に有効な量」とは、ここで用いられる場合、当業界で周知であり、医療機関により理解され利用されている投与の用量及び期間を指す。このような量は、投与される単数又は複数の特定の薬剤、治療を受ける個人のサイズ及び／又は状態、又は投与する医師により決定された他の医学的因子により変わることができる。

本発明及びここでの必須及び任意成分は、以下に十分に記述される。

プロトンポンプ抑制剤

本発明は、治療的に有効な量のプロトンポンプ抑制剤を含む。用語「プロトンポンプ抑制剤」とは、ここで用いられる場合、壁細胞の二次膜で $H^+ / K^+ ATP$ アーゼ酵素系の特定の競合的又は非競合的阻害により、胃酸の分泌を抑制する抗分泌性化合物のクラス内にある如何なる薬剤をも指す。Physicians' Desk Reference, (1995)第49版、547ページ。これらの薬剤は、そこでの酸生成の最終ステップをブロックし、刺激に拘わらず、基本的な及び刺激された酸分泌を阻害する。上掲。プロトンポンプ抑制剤は、Remington: The Science and Practice

of Pharmacy, Vol. II, 19版、892-3(1995)にかなり詳細に記述されており、これを援用して本文の一部とする。

オメプラゾールは、Prilosec(商品名)の商品名でAstra/Merck(Wayne, Pennsylv

vania)により販売されているプロトンポンプ抑制剤であり、1日あたり20から約360mgの量で投与され得る。オメプラゾールは、Physicians' Desk Reference, 49版, 546-549(1995)にかなり詳細に記述されており、これを全文援用して本文の一部とする。かなり詳細にプロトンポンプ抑制剤を記述している他の文献には次のものが含まれる：1988年11月22日発行のLovgrenらの米国特許第4,786,505号；1981年3月10日発行のJunggrenらの米国特許第4,255,431号；及び1989年8月1日発行のLovgrenらの米国特許第4,853,230号；これらを全文援用して本文の一部とする。

メプラゾール；Takedaからライセンス供与されたLederleによるランソプラゾール、Byk Guldenからライセンス供与されたKnollによるパントプラゾール；Eisaiによるバリプラゾール；及びこれらの混合物は、本発明での使用に好適なプロトンポンプ抑制剤である。オメプラゾールが最も好適である。プロトンポンプ抑制剤が約5年までの長期に投与され得る一方で、普通、本発明のプロトンポンプ抑制剤の投与期間は、約56日までであり、好ましくは約28日までである。

制酸ラフティング剤

用語「酸性ラフティング剤」とは、ここで用いられる場合、1以上の制酸剤と少なくとも1つのアルギネート化合物との組み合わせを指し、ここで摂取後、制酸は胃内容物上に浮遊する。如何なるアルギネート化合物もここで利用されることができ、これにはアルギン酸、ナトリウム、カルシウム及びカリウムアルギネート並びにプロピレングリコールアルギネートが含まれるが、これらに限定されない。

制酸剤は、塩酸と反応して塩及び水を形成する化合物である。制酸剤は、下記の文献に十分に記述されており、これらを全文援用して本文の一部とする：1963年5月1日公開のFieldingらのG.B.925,001号；及びRemington: The Science and Practice of Pharmacy, Vol. II, 19版, 886-890(1995)。

ここで有用な制酸剤には、次のものが含まれるがこれらに限定されない：アルミニウムカーボネート、アルミニウムヒドロキシド、アルミニウムホスフェート、アルミニウムヒドロキシカーボネート、ジヒドロキシアルミニウムナトリウム

カーボネート、アルミニウムマグネシウムグリシネート、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、ジヒドロキシアルミニウムアミノ酢酸、カルシウムカーボネート、カルシウムホスフェート、アルミニウムマグネシウム水和スルフェート、マグネシウムアルミネート、マグネシウムアルミノシリケート、マグネシウムカーボネート、マグネシウムグリシネート、マグネシウムヒドロキシド、マグネシウムオキシド、マグネシウムトリシリケートスクラルファート、ナトリウムピカーボネート、及びこれらの混合物。

ここで有用な市販制酸ラフティング剤は、Gaviscon(商品名)であり、これは液体及びタブレット形状で店頭入手可能であり、SmithKline Beecham, (Pittsburgh, pennsylvania)により製造されている。Graviscon(商品名)タブレットは、標準又は特別強度製剤であり、活性配合剤、アルミニウムヒドロキシド及びマグネシウムカーボネート又はマグネシウムトリシリケートを含有している。Gaviscon(商品名)液体はまた、標準又は特別強度製剤であり、活性配合剤、アルミニウムヒドロキシド及びマグネシウムカーボネートを含有している。これらの製剤及び使用法は、PDR for Non-Prescription Drugs, 16版, 819-820(1995)にかなり詳細に記述されており、これを援用して本文の一部とする。

投与の期間が医師の処方処置により決定されてもよいが、一般に本発明による制酸ラフティング剤の投与期間は、ここで利用されるプロトンポンプ抑制剤に対するものと同じである。

胃腸障害

用語「胃腸障害」とは、ここで用いられる場合、如何なる上部消化管の感染、疾患又は他の障害をも包含する。このような障害には、例えば、胸焼け；酸性胃(sour stomach)；酸摂取；胸焼け、酸性胃及び酸摂取に関連する胃不調(upset stomach)及び／又は痛み；鼓腸；充満；消化不良；裂孔ヘルニア；食道炎；夜行性胸焼け；びらん性食道炎；胃粘膜における潰瘍の存在によって現れた障害、これには慢性活性若しくは萎縮性胃炎、ゾリンジャー・エリソン症候群が含まれる；非潰瘍性消化不良、食道逆流疾患及び胃運動障害；消化性潰瘍疾患、即ちプ

レピロリ(prepyloric)潰瘍、辺縁潰瘍、及び／又は胃潰瘍、十二指腸潰瘍；並び

にこれらに混合が含まれる。本発明による治療に好適なものには、胃不調及び／又は痛みを伴う又は伴わない胸焼け、消化不良、食道炎、びらん性食道炎、夜行性胸焼け；慢性活性若しくは萎縮性胃炎、食道逆流疾患並びにこれらの混合が含まれる。

医薬的に許容可能なキャリア

本発明の組成物は、本組成物の物理学的及び治療特性に影響する任意の成分を含み得る。特に、種々の医薬的に許容可能なキャリア及び賦形剤が、使用されるべき特定の用量形態に応じて、含まれ得る。種々の経口投与形態が使用でき、これには、例えばタブレット、カプセル、顆粒及び混合散剤のような固体形態が含まれる。タブレットは、圧縮、粉碎、脱溶コート化、糖質コート化、フィルムコート化又は多圧縮であることができ、適当なバインダー、滑剤、希釈剤、崩壊剤、着色剤、香味剤、流れ誘導剤及び溶解剤を含有することができる。液体経口投与形態には、水溶液、エマルジョン、懸濁液、溶液及び／又は非沸騰顆粒から再構成された懸濁剤、並びに沸騰顆粒から再構成された沸騰調製物が含まれ、これらは適当な溶媒、防腐剤、乳化剤、懸濁化剤、希釈剤、甘味剤、溶融化剤、着色剤及び香味剤を含有する。

本発明の処方経口投与形態に使用され得る医薬的に許容可能なキャリア及び賦形剤の特定例は、1975年9月2日発行のRobertの米国特許第3,903,297号に記述されており、これを援用して本文の一部とする。ここで有用な投与形態を作製する技術及び組成物は、下記の文献に記述されており、これら全てを援用して本文の一部とする：7 Modern Pharmaceutics, 9章及び10章(BankerとRhodes編, 1979)；Liebermanら、Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets(1981)；並びにAnsel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms(2版, 1976)。

本発明の組成物は、本発明の方法に従って、1日あたり1から4回、好ましくは1日あたり1から2回；約56日までにわたり、好ましくは約28日までにわたり投与することによって用いられ得る。投与の特定の頻度は、用いられる特定のプロトンポンプ抑制剤及び制酸ラフティング剤化合物又は組成物、成分が組成物に組み込まれるレベル、治療される状態の性質及び重篤度、並びにあるならば

いずれもの共同治療の性質のような因子に依存し得る。

使用方法

本発明の方法は、1以上の胃腸障害を有するヒト又は低級動物患者の治療を含み、これは、治療的に有効な量のプロトンポンプ抑制剤及び治療的に有効な量の制酸ラフティング剤を患者に投与することを含む。

ここで用いられる場合、用語「投与」とは、健全な医学プラクティスにおいて、胃腸障害の治療において有効になるような方法で、処置されるべき患者へ、本発明において用いられる化合物又は組成物をデリバリー(運搬)する如何なる方法をも指す。好ましくは、プロトンポンプ抑制剤及び制酸ラフティング剤は、経口投与される。

本発明は、プロトンポンプ抑制剤及び制酸ラフティング剤の投与が同時に(同日に始まって終わる)、共同して(重複するが同じ投与期間ではない)、又は連続的(引き続きであるが、一連の治療は実質的に継続している)に実施される方法を包含する。好ましくは、プロトンポンプ抑制剤及び制酸ラフティング剤は、共同して投与され、プロトンポンプ抑制剤及び制酸ラフティング剤双方のための投与は、同日に開始される。

下記の非限定実施例は、本発明の組成物及びその使用方法を説明する。本実施例は、説明のためのものであり、本発明の範囲及び／又は実施形態を制限するつもりはない。

実施例 1

中年女性が胸焼け、鼓腸及び充満の訴えに彼女の医師のところを訪れる。彼女の医師は、彼女はまた食道逆流疾患もあると認定する。医師は、1日およそ40 mgのオメプラゾールを約28日間；およそ4タブレットの標準強度のGaviscon(商品名)を1日に4回投与で数日、経口投与し、ここで1日あたり約1280 mgのアルミニウムヒドロキシド及び320 mgのマグネシウムシリケートの全量をデリバリーすることによってその女性を処置する。女性は、1ヶ月後に再診察され、胃腸障害の痕跡を示さない。

実施例 2

50歳の男性は、胸焼けを伴う痛み及び悪心と酸消化障害を起こしている。診察後、彼の医師は、慢性活性胃炎及び消化性潰瘍疾患と診断する。医師は、1日あたりおよそ80mgのランソプラゾールを約56日間経口投与し；およそ小匙2杯（約10ml）のGaviscon(商品名)特別強度液体を1日4回の等しい用量で56日間、経口投与し、1日あたり約1016mlのアルミニウムヒドロキシド及び950mgのマグネシウムカーボネートをデリバリーすることによって男性を治療する。男性は、2ヶ月後に診察される。彼には症状がなく、胃腸疾患の痕跡も示さない。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. Application No.
PCT/US 97/21152

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 6	A61K31/44	A61K33/06 A61K33/10 A61K31/715
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 97 25065 A (ASTRA AB) 17 July 1997 see page 1, line 8-9; example 4 see page 12, line 12 see page 12, line 12-20 see page 8-10	1-5
X	BATE ET AL: "Reflux Symptom Relief with Omeprazole in Patients without Unequivocal Esophagitis" ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, vol. 10, no. 4, 1996, pages 547-555, XP002062522 see page 548, right-hand column see page 552, right-hand column --- -/-	1-5,8
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
17 April 1998		15.05.98
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 661 epo nl Fax: (+31-70) 340-3015		Authorized officer Kambier, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter- national Application No
PCT/US 97/21152

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 96 29055 A (BOOTS CO PLC) 26 September 1996 see page 6, paragraph 2; claims 1,12,13 see page 5, line 27 - page 6, line 4 see page 11, paragraph 3; examples see page 9, paragraph 1-2 see page 10, paragraph 4 see page 1, paragraph 2-3 ---</p>	1-5
X	<p>EP 0 526 862 A (VECTORPHARMA INT) 10 February 1993 see page 6, line 1-5; claims 1,7,15,11,16,18 see page 2, line 29-31 see page 2, line 15-22 see page 5, line 3-7 ---</p>	1-4
X	<p>WO 95 32720 A (HYBRID SCIENTIFIC PTY. LTD.) 7 December 1995 see page 6, line 20-26; claims 22-26 see page 10, line 7-9 see page 6, line 14-15 see page 1, line 16 ---</p>	1-5
X	<p>WO 96 02236 A (MOORE T.) 1 February 1996 see claims 17,18,20,21,23,25-28 see page 5, line 11-20; claims 7,11,12 see page 6, line 29 - page 7, line 6 see page 7, line 23-28; claim 15 see page 8, line 16-21 ---</p>	1-5,8
X	<p>US 5 447 918 A (MCCULLOUGH RICKY W) 5 September 1995 see column 2, line 36-39; claims 8,10,11 see claims 1,3,4; table 8 see column 7, line 39-46 ---</p>	1-7
X	<p>WO 95 01795 A (MERCK & CO., INC.) 19 January 1995 see page 1, line 30 - page 2, line 12 see page 6, line 12-19; example 1 see page 6, line 32-34; claims 1,3 ---</p>	1,3-5
X	<p>GB 2 222 772 A (GLAXO GROUP LTD) 21 March 1990 see page 1, line 17-31; claims 1,5-7,9,10 see page 2, line 1-13 see page 3, line 30-39 ---</p>	1,3-5
A	<p>US 5 036 057 A (THE UNIVERSITY OF MELBOURNE) 30 July 1991 see column 1, line 29-36; claims 1-3,5 see column 1, line 39-40; example 1 see column 1, line 8-9 ---</p>	3,5
-/--		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. No.
PCT/US 97/21152

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB 2 189 698 A (HAESSLE AB) 4 November 1987 see page 2, line 30-35; claims 1,2,6,13,14; example 6; tables 1,2 see page 2, line 50-55 ---	1-5
A	EP 0 286 085 A (FARMA FOOD AS) 12 October 1988 see claims 1-3,10-13,22,23; examples 7,9 ---	1,3-8
A	EP 0 723 777 A (TOKYO TANABE CO) 31 July 1996 see page 2, line 44-47; claims 3,6 see page 2, line 34-37 ---	1-5
A	US 5 112 813 A (RHÔNE-POULENC RORER PHARMACEUTICALS INC.) 12 May 1992 see column 3, line 3-19; claim 3 see column 4, line 35-38; claims 1,2 -----	3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 97/21152

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US 97/21152

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Remark : Although claims 1-8 are directed to a method of treatment of the human/animal body , the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 97/21152

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9725066 A	17-07-97	AU 1324197 A	01-08-97
		CA 2213996 A	17-07-97
		EP 0813424 A	29-12-97
		NO 974071 A	17-10-97
		PL 322175 A	19-01-98
WO 9629055 A	26-09-96	EP 0814773 A	07-01-98
EP 0526862 A	10-02-93	IT 1251153 B	04-05-95
		AT 134134 T	15-02-96
		DE 69208299 D	28-03-96
		DE 69208299 T	18-07-96
		ES 2086029 T	16-06-96
WO 9532720 A	07-12-95	AU 2557895 A	21-12-95
WO 9602236 A	01-02-96	AU 2918495 A	16-02-96
US 5447918 A	05-09-95	NONE	
WO 9501795 A	19-01-95	AU 7218194 A	06-02-95
		EP 0707484 A	24-04-96
		JP 8512321 T	24-12-96
GB 2222772 A	21-03-90	AU 627775 B	03-09-92
		AU 4148989 A	29-03-90
		BE 1002406 A	29-01-91
		CA 1327748 A	15-03-94
		CH 679373 A	14-02-92
		DE 3931215 A	22-03-90
		FR 2636532 A	23-03-90
		IE 60726 B	10-08-94
		JP 4082832 A	16-03-92
		NL 8902338 A	17-04-90
		US 5456918 A	10-10-95
US 5036057 A	30-07-91	AU 594424 B	08-03-90
		AU 6844887 A	28-07-87
		WO 8704077 A	16-07-87
		EP 0250572 A	07-01-88

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter. natl. Application No.

PCT/US 97/21152

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5036057 A		US 5254591 A	19-10-93
GB 2189698 A	04-11-87	SG 154294 G	17-03-95
		AR 240250 A	30-03-90
		AT 140387 T	15-08-96
		AU 601974 B	27-09-90
		AU 7191287 A	05-11-87
		CA 1292693 A	03-12-91
		CN 1020852 B	26-05-93
		CY 1810 A	20-10-95
		DE 3751860 D	22-08-96
		DE 3751860 T	21-11-96
		DE 3783394 A	18-02-93
		DK 215887 A	31-10-87
		EP 0247983 A	02-12-87
		EP 0496437 A	29-07-92
		EP 0567201 A	27-10-93
		ES 2006457 T	01-01-94
		ES 2091971 T	16-11-96
		FI 871913 A, B	31-10-87
		HK 52897 A	02-05-97
		HK 135294 A	09-12-94
		HR 920854 A	31-10-94
		IE 61416 B	02-11-94
		JP 1863556 C	08-08-94
		JP 62258320 A	10-11-87
		JP 5294831 A	09-11-93
		LT 1683 A, B	25-07-95
		LV 10357 A	20-02-95
		LV 10357 B	20-04-96
		NO 174230 B	27-12-93
		PH 25701 A	18-09-91
		PT 84785 B	29-12-89
		SI 8710681 A	31-10-96
		SU 1820837 A	07-06-93
		RU 2095054 C	10-11-97
		US 4786505 A	22-11-88
EP 0286085 A	12-10-88	AU 614962 B	19-09-91
		AU 1625388 A	04-11-88

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on parent family members

International Application No
PCT/US 97/21152

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0286085 A		CA 1319106 A	15-06-93
		DE 3872560 A	13-08-92
		DK 22993 A	01-03-93
		DK 496789 A	06-10-89
		WO 8807862 A	20-10-88
		JP 2502908 T	13-09-90
		JP 2710375 B	10-02-98
		NO 176467 B	02-01-95
		NO 943417 A	07-12-88
		US 5068109 A	26-11-91
EP 0723777 A	31-07-96	AU 683092 B	30-10-97
		AU 7822294 A	04-05-95
		WO 9510254 A	29-04-95
US 5112813 A	12-05-92	US 4744986 A	17-05-88
		AT 126697 T	15-09-95
		AU 607132 B	28-02-91
		AU 7161787 A	28-09-87
		CA 1283360 A	23-04-91
		DE 3751478 D	28-09-95
		DE 3751478 T	21-03-96
		EP 0297109 A	04-01-89
		JP 2533754 B	11-09-96
		JP 8099885 A	16-04-96
		JP 7103039 B	08-11-95
		JP 1501861 T	29-06-89
		WO 8705217 A	11-09-87

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	FI	テマコード(参考)
A61P 1/04		A61P 1/04	

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW